

CONCENTRAȚIA PLASMATICĂ A APOLIPOPROTEINELOR A ȘI B LA PACIENȚII CU SINDROM CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Natalia Caproș, dr. în medicină, conf. univ.,
USMF “Nicolae Testemițanu”,
Clinica Medicală nr. 1

Actualitatea temei

Ateroscleroza și consecințele ei mai frecvente – cardiopatia ischemică, infarctul miocardic (IM) și accidentul cerebral – sunt și vor fi și în următorii cel puțin 20 de ani principala cauză de moarte a populației de pe glob. Ponderea bolilor cardiovasculare (BCV) în structura morbidității și a mortalității generale a atins cote majore și în Republica Moldova. Astfel, în 2010 BCV au determinat 56.2% din mortalitatea generală [1].

Hiperlipidemia este una dintre cauzele principale de apariție a aterosclerozei. Multiple studii epidemiologice au demonstrat existența unei corelații directe între colesterolemie și incidența evenimentelor cardiovasculare, acestea din urmă fiind observate atât la persoane relativ sănătoase, cât și la persoanele cu antecedente cardiovasculare [2]. Dovezile în favoarea faptului că scăderea colesterolului plasmatic reduce riscul cardiovascular sunt inechivoce. Cu cât riscul este mai mare, cu atât și beneficiile sunt mai mari.

Istoricul asocierii dintre riscul cardiovascular și colesterol cunoaște mai multe etape. La început s-a vorbit doar de colesterolul total ca fiind principalul factor de risc lipidic. O scădere cu 10% a colesterolului plasmatic total este urmată de o reducere cu 25% a incidenței bolii coronariene după 5 ani. Apoi atenția cercetătorilor a fost concentrată asupra colesterolului lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C) și mai târziu – asupra relației lor, ca predictorii independenți în apariția unor evenimente cardiovasculare. Chiar dacă relația dintre nivelul scăzut al HDL-C și riscul cardiovascular este puternică, datele obținute din studii nu permit definirea unei valori-țintă a HDL-C.

Având în vedere dificultatea farmacologică de a crește HDL (în momentul disponibilității acidului nicotinic doar în forme de eliberare rapidă), atenția este concentrată asupra colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C), calculat prin faimoasa formulă a lui Friedewald. LDL-colesterolul este identificat drept țintă principală a terapiei hipolipemiente și o scădere a LDL-C de 1 mmol/l se însoțește de reducerea cu 20% a evenimentelor coronariene [3].

În cele din urmă, relativ recent studiile au reorientat atenția asupra proteinelor de transport de lipide plasmatică – apolipoproteinele. Pe parcursul ultimilor ani, interesul cercetătorilor a fost concentrat pe importanța apolipoproteinelor pe mecanismul lor de acțiune și asocierea lor cu severitatea procesului aterosclerotic [4]. Se acumulează date noi, care vorbesc în favoarea apolipoproteinelor ca markeri de risc cardiovascular aceste fiind factori mult mai informativi decât lipidele convenționale [5-7].

Scopul studiului a fost evaluarea concentrației apolipoproteinelor A și B la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

Material și metodă

Am inclus în studiu 200 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, 180 de bărbați și 20 de femei, vârsta medie a cărora a alcătuit în medie 47.1 ± 6.4 ani. Diagnosticul clinic final a fost confirmat prin prezența acceselor de dureri toracice sugestive ischemiei acute de miocard, confirmate prin modificări electrocardiografice caracteristice evolutive prin nivelul enzimelor cardiace.

Pentru fiecare pacient s-au înregistrat antecedentele patologice familiale și personale, statutul de fumător, ECG, tensiunea arterială, evaluarea prezenței și gradului obezitității în baza valorilor indicelui masei corporale (IMC). S-au prelevat probe de sânge pentru determinarea enzimelor cardiace, glicemiei și profilului lipidic, care au inclus: colesterolul total, HDL-C, LDL-C, trigliceride (TG), apolipoproteinele apoA-I, apoB și raportul lor. Criterii de excludere au fost hipercolesterolemia primară și administrarea anterioară a unui tratament hipolipemiant.

Rezultate și discuții

În baza variantei de evoluție clinică, la pacienți s-a confirmat: angor pectoral instabil la 180 și infarct miocardic acut (IMA) – nonQ – la 20 pacienți. Modificările electrocardiografice caracteristice evolutive (subdenivelare de segment ST, inversia undei T) și pozitivarea enzimelor cardiace (tropinei și creatin-fosfokinazei) la 20 de pacienți au asigurat definitivarea diagnosticului de IMA-nonQ la 20 de pacienți. Semnele insuficienței cardiace gr. II-III NYHA au fost prezente la 120 (60.0%) de bolnavi.

Greutatea medie a pacienților a constituit 79.0 ± 0.9 kg, variind între 54 și 110 kg. Valoarea medie a IMC, calculat pentru întregul lot, a fost de 28.5 ± 0.4 , indicând o supraponderabilitate generală. Deși greutatea medie a bărbaților a fost mai mare decât cea a femeilor (83.2 ± 1.0 kg vs. 75.0 ± 1.3 kg, $p < 0.001$), în categoria valorii mărite a IMC nu s-au relevat deosebiri statistice semnificative între sexe (35.0 % vs 32.4%, $P > 0.05$). Cercetarea ulterioară a acestui indice a arătat că printre femei au predominat pacientele supraponderale

(44.0% versus 33.2 %, $p < 0.01$), bărbații prezentând mai des grad divers de obezitate.

Angina pectorală stabilă CF II-III în istoricul bolii era prezentată preponderent de pacienții cu infarct miocardic în anamneză. Infarct miocardic în antecedente au suportat 140 (70.0%) de pacienți. Istoric medical de hipertensiune arterială (HTA) au avut 90 (45.0%) de bolnavi, durata medie a bolii fiind de 10.9 ± 0.4 ani, la bărbați fiind mai lung decât la femei – 12.0 ± 0.6 ($p < 0.01$), cu diapazonul 1-25 ani. Prezența HTA gr. II a fost depistată la 122 (51.1 %) bolnavi și valori de HTA gr. III – la 51 (25.5 %). Diabet zaharat (DZ) în istoricul bolii au prezentat 55 (27.5 %) pacienți. Mai frecvent DZ a fost întâlnit la femei (18.1% vs 12.4%, $p < 0.05$). Statutul de fumător a fost apreciat la 45 (22.5%) de pacienți. Boală cerebrovasculară în anamneză au semnalat 24 (12.0%) bolnavi din lotul general. Accidentul cerebrovascular a fost prezent în anamneză la 14 (7.0%) persoane, ceva mai frecvent la femei decât la bărbați (6.4% vs 4.3%).

Profilul lipidic (figura 1) a fost efectuat la toți 200 de pacienți incluși în studiu. Valoarea de colesterol total a variat de la 2.8 mmol/l (nivel minimal) până la 6.7 mmol/l (nivel maximal). Am depistat 142 (76.0%) pacienți cu nivel de colesterol total optim (< 5.2 mmol/l), 30 (15.0%) cu nivel la limita superioară (5.2–6.2 mmol/l) și 28 (14.0%) persoane cu nivel înalt.

Nivelul de LDL-C a fluctuat de la 0.9 până la 4.2 9 mmol/l în lotul general, astfel am investigat 137 (68.5%) pacienți cu nivelul optimal (< 2.6 mmol/l), 28 (14.0%) cu nivel aproape optimal (2.6–3.4 mmol/l), 15 (7.5%) la limita superioară (3.4–4.1 mmol/l) și 20 (10.0%) persoane cu LDL-C înalt (4.1–4.9 mmol/l).

Concentrația de HDL- colesterol a oscilat de la

0.6 mmol/l (nivel minimal) până la 1.5 mmol/l (nivel maximal). După analizarea rezultatelor, am estimat că 96 (48.0%) pacienți au avut nivel scăzut (< 1 mmol/l) de HDL-C, iar 104 (52.0%) persoane – nivel optimal (1–1.6 mmol/l).

În ceea ce privește valoarea de trigliceride, 124 (62.0%) de pacienți au avut nivel optimal (< 1.7 mmol/l), 40 (20.0%) – la limita superioară (1.7–2.2 mmol/l) și 38 (19.0%) persoane au avut nivel înalt (2.3 – 5.6 mmol/l).

Nivelul de apoA (figura 2) a variat de la 92.2 până la 184.5 mg/dl în lotul total, astfel am estimat 84 (42.0%) pacienți cu nivelul de apo A scăzut (< 120 mg/dl) și 116 (58.0%) – cu nivel optimal (120.0–190.0 mg/dl).

Nivelul de apoB a oscilat de la 57.2 până la 193.6 mg/dl, astfel am înregistrat 32(16.0%) pacienți cu nivelul de apoB optimal (< 80.0 mmol/l), 82 (41,0%) cu nivel aproape optimal (80.0–100.0 mg/dl), 56 (28.0%) cu limita superioară a apoB (100.0–155.0 mg/dl) și 28 (14.0%) persoane cu apoB înalt (> 155 mg/dl).

Valoarea raportului apoB/apoA (figura 3) a variat de la 0.37 (nivel minimal) până la 1.36 (nivel maximal). În lotul general am depistat 58 (29.0%) pacienți cu nivelul raportului apoB/apoA optimal (< 0.7), 48 (24.0%) cu nivel de risc moderat la valori ale raportului > 0.7 , 34 (17.0%) cu risc înalt la înregistrarea raportului > 0.9 și 94 (47.0%) persoane cu risc cardiovascular foarte înalt, la valoarea raportului de peste 1.0, mai frecvent evaluat la bărbați decât la femei (40.2 % vs. 30.8 %, $p < 0.01$).

Este important de menționat că la pacienții cu infarct miocardic non-Q recent sau cu prezența lui în anamneză au fost estimate valori ale raportului

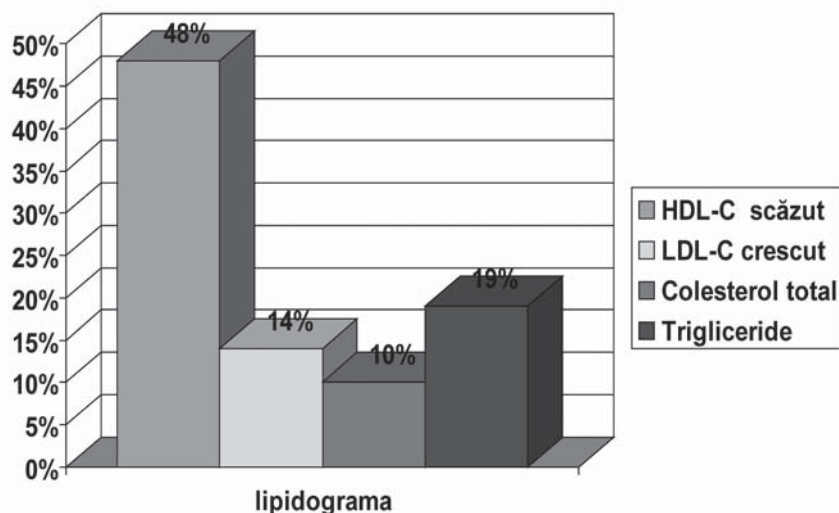


Figura 1. Profilul lipidic la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

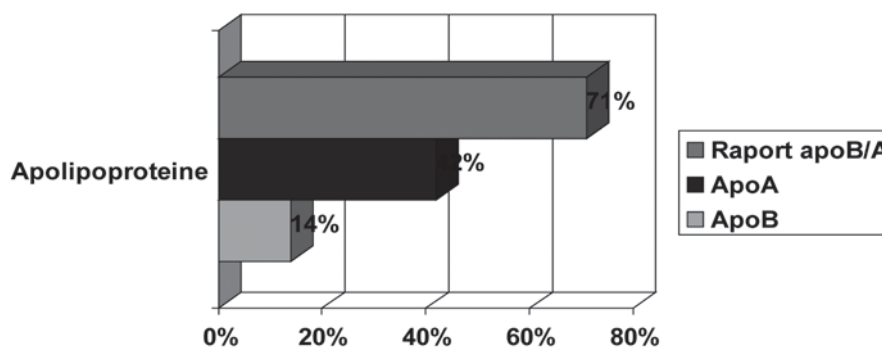


Figura 2. Concentrațiile apolipoproteinelor A și B și raportul lor la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST.

apoB/apoA > 0,9 și risc cardiovascular înalt sau foarte înalt.

Apolipoproteinele (apo) sunt elementele determinante ale rolului lipoproteinelor din punct de vedere structural și funcțional. Plasma umană conține numeroase apolipoproteine. Au fost identificate 7 clase de apolipoproteine (de la apoA la ApoG), unele dintre ele fiind împărțite în subtipuri:

- apoA (apo A-I- apo A-VI),
- apoB (apoB48 și apoB 100),
- apoC (apo CI-apoCIV),
- E (apoE2-apoE4),
- D, H și L.

Apolipoproteinele sunt produse în ficat și intestin. Sinteza acestora în intestin este reglementată în principal de conținutul de grăsime al dietei. Sinteza apolipoproteinei în ficat este controlată de o serie de factori, inclusiv compoziția dietetică, hormoni (insulina, tiroxina, estrogeni, androgeni), consumul de alcool și medicamente [5-7].

Apolipoproteinele au și diferite alte funcții decât transportul lipidelor. Unele servesc la recunoașterea tipurilor de receptori cu care lipoproteinele pot să se unească, pe când altele cresc activitatea enzimelor lipoprotein-specifice sau pot îndeplini funcție enzimatică. În linii generale, rolul apolipoproteinelor în metabolismul lipidic este de a menține integritatea

structurală a lipoproteinelor, servind drept cofactori în reacții enzimaticе, acționând drept liganzi pentru receptorii lipoproteici.

ApoA I, II, IV sunt constituenți ai HDL, sunt esențiale în menținerea structurii HDL și au funcții enzimaticе. Apoproteina AI are un rol-cheie în metabolismul lipidic. În funcție de conținutul de lipide, apoAI poate adopta una dintre cele patru conformații distincte, inclusiv:

- ApoAI liberă de lipide (asociată fosfolipidelor),
- ApoAI pe pre-beta-HDL (asociată colesterolului),
- ApoAI pe HDL discoidale (activarea LCAT),
- ApoAI pe HDL sferice (asociată receptorilor tip BI și HDL).

Plasticitatea conformațională într-adevăr permite apoAI să îndeplinească mai multe funcții, care reglementează direct formarea, maturizarea, transportul HDL și metabolismul lipidelor. ApoA-I nu conține particule aterogene și în cele mai multe cazuri reflectă numai partea ateroprotectoare a metabolismului. Ea stimulează lecitin-colesterol-acetiltransferaza, enzima ce esterifică colesterolul liber în plasmă. Lipsa apoAI se asociază cu o intensificare exagerată a procesului aterosclerotic, în special la nivel coronarian. Numai apoAI poate media efluxul macrofagal

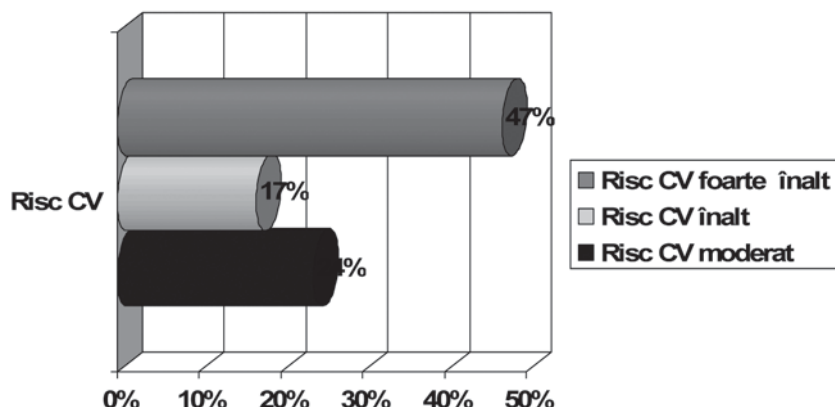


Figura 3. Stratificarea pacienților din studiu conform valorilor raportului apoB/apoA și riscului cardiovascular.

lipidic din leziunile aterosclerotice. ApoA-I pot capta excesul de colesterol din celulele periferice și să-l transfere în ficat, prin particulele de HDL. ApoA-I manifestă, de asemenea, efecte antiinflamatorii și antioxidante [5-9].

Apolipoproteină A-IV este o proteină inițial izolată ca o componentă a lipoproteinelor, formată la nivelul intestinelor. La intrarea în plasmă din vasele limfatice intestinale umane apoA-IV disociază rapid din chilomicroni și se asociază cu HDL sau există ca o parte liberă de lipide – apoA-IV. Acest lucru ridică posibilitatea apoA-IV să poată îndeplini funcții distincte în metabolismul lipoproteinelor. ApoA-IV a fost postulată pentru a îndeplini diverse funcții, inclusiv participarea la transportul invers al colesterolului, inhibarea proceselor inflamatorii și reglementarea ingestiei de alimente.

Proprietățile antiaterogenice ale apoA-I au fost recent documentate [10]. Studii pe pacienți cu ateroscleroza coronariană dovedită angiografic în Italia și Germania au raportat că deficiența apoAI poate duce la ateroscleroză prematură în asociere cu factorii cardiovasculari de risc adițional [11]. Barter P.J. și Rye K.A. au afirmat că apoA este un predictor de risc pertinent și important în baza modalității multiple de acțiune patofiziologică [12]. Reducerea valorii de apoA-I s-a dovedit a fi un factor de risc pentru infarctul miocardic în studiul mare prospectiv AMORIS în baza datelor din registrul studiului, efectuat în Stockholm [5].

Luc G et al. de asemenea au constatat că apoA-I este un marker prospectiv de risc, mai util decât ar fi alte apolipoproteine [13]. În studiul VA-HIT (*VA HDL Intervention Trial*), Asztalos B.F. et al. au raportat că profilul subpopulației de HDL cu un nivel scăzut de α -1 și α -2 a fost asociat cu risc crescut de evenimente cardiovasculare [14]. Corsetti J. et al. [15] a concluzionat că la pacienții cu IM nondiabetici scăderea de HDL poate contribui la un risc crescut de IM recurent, îndeosebi în prezența concentrațiilor mărite de proteină C-reactivă și TG.

Din familia apolipoproteinelor B, una dintre ele cu rol bine definit este notată apoB100. Aceasta este sintetizată la nivelul ficatului și intră în componența lipoproteinelor LDL, VLDL, IDL. ApoB este o proteină multifuncțională și are rolul principal în sistemul apolipoproteinelor. Studiile asupra apoB au relevat aspecte importante în privința funcției de bază a apoB, cum ar fi: culegerea și secreția lipoproteinelor ce conțin colesterol și trigliceride [16]. Prin intermediul apoB, lipoproteinele se fixează de receptorii pentru LDL, existenți la nivelul ficatului. În cele mai multe condiții, mai mult de 90% din totalul de apoB

în sânge se găsește în LDL. În cazurile în care concentrația de LDL-C este în limite normale sau scăzută, nivelul ridicat de apoB poate indica un număr crescut de sd-LDL, care sunt particulele cele mai aterogene. Acestea sunt ușor oxidabile și promotoare de răspuns inflamator și creștere a plăcilor aterosclerotice [5-9]. ApoB conține particule, cum ar fi VLDL și IDL, ce pot crește, de asemenea, riscul de aterotromboză prin inhibarea sistemului fibrinolitic și prin stimularea producției de citokine și reacții inflamatorii.

Sniderman A. et al. [16] au făcut comentarii excelente din studiile timpurii, indicând că fracția apoB și/sau apoA-I este un factor de risc pentru BCV și manifestările lor. Talmud P.J. et al. [17] au urmărit 2508 de bărbați pe o perioadă de 6 ani și 163 dintre ei au suferit evenimente coronariene. Raportul ApoB/apoA a fost asociat cel mai puternic cu riscul cardiovascular, comparativ cu efectele LDL-C și HDL-C asupra acestui risc. În 10 ani de urmărire a factorilor de risc în studiul ARC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), apoB, măsurat la 12 339 de participanți de vârstă mijlocie, a fost un indice de risc semnificativ, ca și alte fracții lipidice [18]. Metaanalizele precedente au sugerat nivelul plasmatic mai mare al apoB la subiecții cu infarct miocardic (1.12 ± 0.57 vs 0.86 ± 0.27 g/l, $p=0.0001$), iar cel al apoA-I – mai redus (1.31 ± 0.47 vs 1.40 ± 0.39 g/l, $p=0.101$). În prezent, apolipoproteinele B și A-I pot fi considerate un mijloc de evaluare a riscului cardiovascular, valoarea lor predictivă fiind mult mai informativă sau superioară celei obținute prin măsurarea factorilor convenționali de risc [19].

Rezultatele studiilor prospective, inclusiv AMORIS [5], ULSAM [20] și MONICA / Kora [21], indică faptul că raportul apoB / apoA-I este un indice de risc predictiv de infarct miocardic, nonfatal sau fatal. Rezultatele agregate, de asemenea, sugerează că acest raport, în aproape toate cazurile, este mai util decât valoarea LDL-C folosit convențional. Metaanaliza privind raportul apoB/apoA-I, efectuată de către Thompson A. și Danesh J. [22], oferă sprijin pentru utilizarea raportului apoB/apoA-I ca marker de risc pentru un viitor IM.

Aceste concluzii sunt puternic susținute de constatările majore ale studiului INTERHEART [6], un studiu de caz-control, care a arătat că în toate 52 de țări incluse în evaluare, raportul apoB/apoA-I a fost cel mai persistent în explicarea riscului de infarct miocardic acut și că acest indice a fost cel mai răspândit factor de risc din factorii de risc convenționali, indiferent de vârstă, sex, etnie și alte lipide sau raporturi lipidice. Acest concept a fost sprijinit în continuare de multiple studii, care au constatat relația semnificativă între valoarea înaltă a raportului apoB/apoA-I și accidentul vascular cerebral, precum și alte manifestări

de boli aterosclerotice, cum ar fi insuficiența cardiacă [20] (AMORIS, ULSAM), anevrisme aortice [5] (AMORIS) și insuficiență renală [23]. În plus, ateroscleroza coronariană, definită angiografic [24], și scorul de calciu al arterelor coronare [25], grosimea intimei-mediei a arterelor carotide [26] și disfuncția endotelială [27] – toate corelează cu un nivel înalt al raportului apoB/apoA-I. Raportul apoB/apoA-I înalt prezice, de asemenea, riscul de progresie a plăcilor carotidiene [27].

În baza mai multor studii prospective, în special AMORIS [5] și INTERHEART [6], autori au definit prezența riscul cardiovascular moderat la valori ale raportului apoB/apoA > 0.7 . La acest nivel al raportului apoB/apoA I, riscul cardiovascular practic s-a dublat în comparație cu valoarea raportului apoB/apoA < 0.7 în mai multe populații europene [5, 6]. Datele studiului autorilor Wallenfelt K. et al. [26] indică faptul că riscul progresează atunci când se înregistrează raportul apoB/apoA-I $> 0,9$ și foarte înalt când acest raport este peste 1,0. Echilibrul dintre apoB și apoA-I, adică raportul apoB/apoA-I, completează riscul cardiovascular; cu cât mai mare este rata, cu atât mai mare este riscul.

Există unele studii longitudinale, axate pe efectul statinelor, care au arătat că raportul apoB/apoA-I este un indice mai stabil decât LDL-C în precizarea rezultatelor în timpul tratamentului hipolipemiant [31]. Rezultatele studiilor TNT (*Treating to New Targets*) [28] și IDEAL (*Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering*) confirmă faptul că valorile raportului apoB/apoA-I pentru aprecierea efectului hipolipemiant sunt mai utile decât LDL-C [29].

Un rezultat similar a fost observat la pacienții înrolați în studiul CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabet Study*). Autorii susțin că ținta tratamentului hipolipemiant include reducerea de preferință a raportului apoB/apoA-I la valoarea $< 0,7$ sau chiar la nivel mai mic, în cazul în care pacienții sunt cu risc cardiovascular mare [30], astfel cum a arătat și studiul recent ASTEROID [31], care relatează că raportul ApoB/apoA ar putea fi un indice simplu de risc cardiovascular în screeningul pacienților asimptomatici și în timpul tratamentului hipolipemiant. Există, de asemenea, o serie de motivații pentru adoptarea raportului apoB/apoA-I în practica clinică. Multe cercetări au arătat că raportul apoB/apoA poate fi un predictor de dezvoltare a leziunilor de organ.

Într-un studiu al populației japoneze, ateroscleroza coronariană a fost depistată angiocoronarografic la persoanele cu următorii factori de risc independenți: vârsta, raportul apoB/apoA-I, HTA, DZ și fumatul. Aceste afirmații au fost confirmate cu rezultatele

studiului iranian Rahmani M. et al. [32]. Un studiu francez a confirmat utilitatea măsurării apoB prin asocierea lui cu creșterea scorului calciului coronar, estimat prin tomografie computerizată. Grosimea intima-media a arterelor carotide, măsurată prin tehnica de ultrasunet, a fost studiată la persoane cu sindrom metabolic de autorii suedezi [26]. Ei au sugerat că valoarea acestui raport apoB/apoA-I $> 0,74$ indică riscul de progresie a aterosclerozei. În studiul NO-MAS (*Northern Manhattan Study*) concentrația crescută de apoB a fost, de asemenea, asociată cu riscul de plăci carotidiene multiple. Raportul apoB/apoA a avut o corelație semnificativă cu mărimea plăcilor aterosclerotice carotidiene [33].

Spre deosebire de unele neajunsuri în măsurarea lipoproteinelor ca indici lipidici, există mai multe avantaje în măsurarea apoB și apoA-I. ApoB și apoA-I sunt măsurate direct prin tehnici standardizate (metoda turbidimetrică) și validate la nivel internațional. Raportul apoB/apoA reflectă echilibrul de transport al colesterolului într-un mod simplu. Valoarea raportului apoB/apoA-I mai mare indică creșterea concentrației colesterolului circulant plasmatic și acest colesterol urmează să fie depus în peretele arterial, promovând atero-geneza și riscul de evenimente cardiovasculare [5, 6]. Nivelul raportului apoB/apoA-I scăzut indică efluxul colesterolului și un risc de evenimente cardiovasculare mai mic. Van Lennep et al. [46] au studiat 675 de bărbați și 173 de femei cu boală coronariană demonstrată angiografic, care după tratamentul cu pravastatină au atins valori reduse ale raportului apoB/apoA și o regresie a plăcilor coronare și reducerea evenimentelor cardiovasculare cu $> 30\%$ [34].

Concluzie

Patternul nivelului plasmatic înalt al raportului apoB/apoA-I reprezintă un factor important de risc cardiovascular pentru pacienții coronarieni, ce furnizează informații suplimentare față de cele obținute prin evaluarea profilului lipidic de rutină.

Bibliografie

1. Pașaportul IMSP. Indicatorii preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare pe anii 2009-2010. www.ms.md.
2. Law M., Singh D., *Lipid lowering may reduce major cardiovascular events, regardless of pre-treatment cholesterol levels*. Lancet, 2005; 366 (9493): 1267-1278.
3. *Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text*. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2006.
4. *CVD Prevention in clinical practice* (European Guidelines on). ESC Clinical Practice Guidelines. Cardiovascular Disease Prevention-Risk Assessment and Management, 2007.

5. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. *Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65,005 men and women in the ApolipoproteinMortalityRISK study (AMORIS)*. *Atherosclerosis*, 2010; 213(1):299-305.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004; 364: 937-952.
7. Marcovina S., Packard C.J., *Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 437-446.
8. Schlitt A., Blankenberg S., Bickel C. et al., *Prognostic value of lipoproteins and their relation to inflammatory markers among patients with coronary artery disease*. *Int. J. Cardiol.*, 2005; 102: 477-485.
9. Barter P.J., Rye K.-A., *The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 447-454.
10. Nissen S.E., Tsunoda T., Tuzcu E.M. et al., *Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial*. *J. Am. Med. Assoc.*, 2003; 290: 2292-2300.
11. Valero R., Lorec A.-M., Paganelli F. et al., *Fasting apoprotein B-48 and coronary artery disease in a population without frank fasting hypertriglyceridemia*. *Metabolism*, 2005; 54: 1442-1447.
12. Barter P.J., Rye K.-A., *The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 447-454.
13. Luc G., Bard J.-M., Ferrières J. et al., *Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1155-1161.
14. Asztalos B.F., Horvath K.V., McNamara J.R., Roheim P.S., Rubinstein J.J., Schaefer E.J. *Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients*. *Atherosclerosis* 2002; 164: 361-369.
15. Corsetti J.P., Zareba W., Moss A.J., Rainwater D.L., Sparks C.E. *Elevated HDL is a risk factor for recurrent coronary events in a subgroup of non-diabetic postinfarction patients with hypercholesterolemia and inflammation*. *Atherosclerosis*, 2008 Jan;196(1):461-468.
16. Sniderman A.D., St-Pierre A., Cantin B., Dagenais G.R., Deprés J.-P., Lamarche B., *Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk*. *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91: 1173-1177.
17. Talmud P.J., Hawe E., Miller G.J., Humphries S.E., *Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1918-23.
18. Sharrett A.R., Ballantyne C.M., Coady S.A. et al., *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Circulation*, 2001; 104: 1108-1113.
19. Kim B.J., Hwang S.T., Sung K.C. et al., *Comparison of the relationships between serum apolipoprotein B and serum lipid distributions*. *Clin. Chem.* 2005; 51: 2257-2263.
20. Dunder K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H., *Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)*. *Am Heart. J.*, 2004; 148: 596-601.
21. Meisinger C., Loewel H., Mraz W., Koenig W. *Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study*. *Eur. Heart. J.*, 2005; 26: 271-278.
22. Thompson A., Danesh J., *Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies*. *J. Intern. Med.*, 2006; 259: 481-492.
23. Batista M.C., Welty F.K., Diffenderfer M.R. et al. *Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome*. *Metabolism*, 2004; 53: 1255-1261.
24. Horimoto M., Hasegawa A., Ozaki T., Takenaka T., Igarashi K., Inoue H., *Independent predictors of the severity of angiographic coronary atherosclerosis: the lack of association between impaired glucose tolerance and stenosis severity*. *Atherosclerosis*, 2005; 182: 113-119.
25. Simon A., Chironi G., Gariepy J., Del Pino M., Levenson J., *Differences between markers of atherogenic lipoproteins in predicting high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in asymptomatic men*. *Atherosclerosis*, 2005;179:339-344.
26. Wallenfeldt K., Bokemark L., Wikstrand J., Hulthe J., Fagerberg B. *Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men*. *Stroke*, 2004; 35: 2248-2252.
27. Sebestjen M., Zegura B., Videcnik V., Keber I. *Determinants of endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in combined hyperlipidemia*. *Coron. Artery. Dis.*, 2005; 16: 175-180.
28. Kastelein J.J., van der Steeg W.A., Holme I., Gaffney M., Cater N.B., Barter P., Deedwania P., Olsson A.G., Boekholdt S.M., Demicco D.A., Szarek M., LaRosa J.C., Pedersen T.R., Grundy S.M.; *TNT Study Group; IDEAL Study Group*. *Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment*. *Circulation.*, 2008;117(23):3002-3009.
29. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P. et al., *High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2005; 294: 2437-2445.

30. Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H., Fuller J., France M., Hitman G.A., Livingstone S.J., Neil H.A., Newman C.B., Szarek M., DeMicco D.A., Durrington P.N., *Apolipoproteins, cardiovascular risk and statin response in type 2 diabetes: the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*. Diabetologia. 2009;52(2):218-225.

31. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis*. The ASTEROID trial. JAMA 2006; March 13.

32. Rahmani M., Raiszadeh F., Allahverdian S., Kiaii S., Navab M., Azizi F., *Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoprotein A-I/B and serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects*. Atherosclerosis, 2002; 162: 381-389.

33. Hannah Gardener, David Della Morte, Mitchell S.V. Elkind, Ralph L., Sacco and Tatjana Rundek. *Lipids and carotid plaque in the Northern Manhattan Study (NOMAS)* BMC Cardiovascular Disorders. 2009, 9:55.

34. Jeanine E. Roeters van Lennep, H. Tineke Westerveld, Henk W. O., Roeters van Lennep, Aelko H. Zwinderman, D. Willem Erkelens, Ernst E. van der Wall *Apolipoprotein Concentrations During Treatment and Recurrent Coronary Artery Disease Events*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000; 20:2408.

35. Tani S., Nagao K., Anazawa T., Kawamata H., Furuya S., Takahashi H., Iida K., Matsumoto M., Washio T., Kumabe N., Hirayama A. *Relation of change in apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio to coronary plaque regression after Pravastatin treatment in patients with coronary artery disease*. Am. J. Cardiol. 2010;105(2):144-148.

Rezumat

Cu scopul studierii concentrației plasmatice a apolipoproteinelor A și B la pacienții coronarieni, au fost evaluați 200 de bolnavi cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST. Patternul nivelului sangvin crescut al raportului apoB/apoA-I, depistat la majoritatea pacienților, reprezintă un factor de risc important și furnizează informații suplimentare față de cele obținute prin evaluarea profilului lipidic de rutină.

Summary

In order to study serum A and B apolipoproteins were evaluated 200 patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Pattern of increased blood levels of the apoB / apoA-I ratio, found in the most of the patients, is an important risk factor and provide additional information to those obtained by routine lipid evaluation.

Резюме

С целью изучения концентрации аполипопротеинов А и В были исследованы 200 больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Образец повышенного уровня apoB/apoA-I в крови, найденного у

большей части пациентов, является важным фактором риска и предоставляет дополнительную информацию к полученной от рутинной оценки липидов.

PANCREATITA CRONICĂ ȘI MUTAȚIILE R122H ȘI N29I ALE TRIPSINOGENULUI CATIONIC

Rodica Bugai, doctorandă,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pancreatita cronică (PC), indusă de leziuni inflamatorii și de fibroza focală sau difuză, reprezintă afectarea ireversibilă a pancreasului, cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței exo- și/sau endocrine. În pofida numeroaselor studii multicentrice și a progreselor realizate, etiopatogeneza acestei maladii rămâne o dilemă. În majoritatea țărilor dezvoltate, alcoolul este cea mai frecventă cauză a PC, constituind în medie 70-90%, iar 10-30% sunt clasificate ca pancreatite cronice idiopatice [1, 25].

Progresele înregistrate în ultimele decenii în domeniul geneticii au dus la o mai bună înțelegere a patogenezei PC și au deschis noi perspective în abordarea acestei patologii.

Comfort V. și Steinberg A. în anul 1952 primii au recunoscut faptul că PC se poate acumula în familiile selectate, sugerând un fundal genetic [5]. În 1996 mai multe grupuri de savanți au trasat simultan o genă pentru pancreatita cronică ereditară (PCE) în brațul lung al cromozomului 7 (7q35) [5]. Whitcomb D.C. și coaut., în anul 1996, primii au indentificat mutația R117H în exonul 3 al tripsinogenului cationic (PRSS₁) [48], care a fost independent confirmată de Férec C. și coaut. [11], iar a doua mutație a genei PRSS1-N21I fost localizată în exonul 2, în 1997 [9]. În anul 1998, a fost propusă o nouă clasificare a mutațiilor genetice umane, conform căreia mutațiile R117H și N21I au fost denumite, respectiv, R122H și N29I [2].

Noi mutații la nivelul altor gene au fost descoperite pe parcursul ultimelor două decenii: mutații ale inhibitorului pancreatic de tripsină (SPINK1), ale regulatorului de conducere transmembranar al fibrozei chistice (CFTR), polimorfismul în alte gene, în special în genele ce reglează răspunsul imun (TFN, IL-1, IL-8, IL-10, IL-12), gena chimotripsinogenului C, deficitul de α 1-antitripsină, care prezintă însă un risc mai scăzut de a dezvolta pancreatită acută sau cronică decât mutațiile PRSS1 [10].

În perioada ce a urmat au fost raportate peste 24 de mutații în gena tripsinogenului cationic (vezi <http://www.unileipzig.de/pancreasmutation/db.html>.)